



横隔膜筋研究をふりかえって

著者	進藤 千代彦
雑誌名	東北医学雑誌
巻	129
号	1
ページ	9-11
発行年	2017-06
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128686

—— 最 終 講 義 ——

2017 年 2 月 10 日：長陵会館 記念ホール

横隔膜筋研究をふりかえって

東北大学教授

進 藤 千 代 彦



略 歴

昭和 53 年 3 月	東北大学医学部医学科卒業
5 月	平鹿総合病院
昭和 56 年 5 月	東北大学医学部附属病院医員
昭和 62 年 8 月	ケースウエスタンリザーブ大学（米国クリーブランド）research fellow
平成元年 10 月	東北大学医学部助手
平成 3 年 7 月	東北大学医療技術短期大学部衛生技術学科助教授
平成 7 年 8 月	東北大学医療技術短期大学部衛生技術学科教授
平成 15 年 10 月	東北大学医学部教授
平成 16 年 4 月	東北大学医学系研究科 安全・衛生管理者
平成 19 年 4 月	東北大学医学部副学部長 東北大学医学部保健学科長
平成 20 年 4 月	東北大学大学院医学系研究科教授 東北大学大学院医学系研究科副研究科長
平成 29 年 3 月	東北大学を定年退職

—— 最終講義 ——

横隔膜筋研究をふりかえって

Memories of diaphragm muscle research

進 藤 千 代 彦

東北大学大学院医学系研究科 臨床生理検査学分野

はじめに

私は、1978年に本学医学部医学科を卒業し、平鹿総合病院循環器内科で3年間初期研修を行った。その後、1981年内科学第一講座（滝嶋 任教授）に入局し、肺機能グループで精密肺機能検査の習熟と呼吸中枢や呼吸筋に関する研究に参加した。学位の仕事として呼吸筋酸素消費量測定装置の開発に携わり、1986年東北大学より医学博士の学位授与をうけ、その後1987年8月にはケースウエスタンリザーブ大学（米国クリーブランド市）に、research fellowとして留学する機会を得た。そこでG. Supinski教授から横隔膜筋の実験方法を伝授してもらい、1989年7月帰国後も横隔膜筋の収縮特性の研究を続けることができ、この領域における研究を継続する機会を得ました。

1991年に本学医療技術短期大学部衛生技術学科に助教授として着任し、検査技術学科で主に臨床生理学の講義を担当することになり、1995年には教授に昇任した。当時、医療短大（3年制）から保健学科（4年制）への移行問題があり、その設置準備委員会の委員長を担当し、文部科学省に向いて設置説明に行く機会が何度かあって、設置準備委員会としての責務を果たし、2003年の保健学科の設置に大きく関わることができました。

2003年10月に保健学科が設立され、東北大学医学部教授と名称が変更となり、その後、修士・博士課程が年次進形で設置されました。2007年に保健学科長、医学部副学部長を兼任し、更に、2008年に東北大学大学院医学系研究科教授と名称変更となり、医学系研究科副研究科長を兼任しました。このように保健学科の医療技術短期大学部から大学院大学へと変遷していくのを目の当たりにしました。様々な役職を担当させていただきましたが、この最終講義では、まれな機会ととらえ主に呼吸筋（横隔膜筋）の実験とその結果を紹介してみたいと考えました。

呼吸筋酸素消費量の測定

初期研修後に内科学第一講座で入局し、肺機能グループに所属した。日々のスパイロ検査や精密肺機能検査に従事しながら、研究では上気道抵抗の測定や呼吸中枢の換気応答の実験グループに入り、種々の呼吸生理学の実験基礎を教育してもらい、当時の滝嶋 任教授に師事する機会を得た。一回換気をコンプライアンス曲線上にプロットすると、吸気、呼気でヒステリシスを作り、それに囲まれた面積は仕事量となる。その理由は、圧力×断面積は力（F）であり、またある力である距離を動かした量が仕事量となるので、

$$\begin{aligned} \text{圧力 (P)} \times \text{体積 (V)} &= (\text{P} \times (\text{断面積 (S)}) \times \text{一辺 (L)}) \\ &= \text{力 (F)} \times \text{長さ (L)} = \text{仕事量 (エネルギー)} \end{aligned}$$

となる。この仕事量を呼吸筋酸素消費量として測定する目的で、連続的死腔負荷法を開発し、新たな測定機器として作ることができた（Takishima et al. 1990）。それによると、正常者で高齢になるほど呼吸筋酸素消費量は軽度増加するが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者では、それより呼吸筋酸素消費量が有意に増加していて努力性呼吸をしていることが示された（Shindoh et al. 1994）。COPDの中で、肺気腫（emphysema）では慢性気管支炎（chronic bronchitis）に比べて一秒率の低下が大きいので、より呼吸筋酸素消費量は増加し、呼吸を維持していくために多くの酸素消費は呼吸運動に利用されるので太ることができず痩せて来るが、これを羸瘦（るいそう）と呼び、COPDのうち特に肺気腫で典型的に見られる末期症状の一つである。

留学時代の研究

ケースウエスタンリザーブ大学ではresearch fellowとして2年間留学する機会を得た。そこでG. Supinski

教授から横隔膜筋の実験方法を伝授してもらった。一つは、in site で測定する方法であったが、人口呼吸器に接続したラビットを用いて、横隔膜筋の肋骨側と中心腱との間に切り込みを入れ、横隔膜神経を電気刺激しながら、肋骨側を圧トランスジューサーにつないで発生張力を測る方法である。100% 酸素を投与すると、スーパーオキシドなどの酸素毒によって横隔膜筋の繰り返し刺激で発生張力が約 30% 程度に減少するが、N-アセチルシステインを静注するとその低下を防御していた。N-アセチルシステインはフリーラジカルスキャベンジャーとされているが、恐らく発生したスーパーオキシドをスキャベンジ（活性酸素除去する働き）して、その酸素毒の効果をブロックしていることが判明した（Shindoh et al. 1990）。

もう一つは摘出した横隔膜筋を測定する in vitro の方法であった。ハムスターの横隔膜筋を摘出したのちフィールド刺激をして、張力一周波数曲線や単一収縮を求めたりするものである。その実験の内、動物を飢餓状態におき、横隔膜筋の収縮力の変化を求めた。飢餓直後は低下しないが、3 日後には有意に低下していた（Shindoh et al. 1991）。これらの刺激は手動で行っていたが、日本に帰国してからは、米国と同じ器材は手に入らなかったが出来るだけ近いもので代用し、またコンピューターを組み込んだ電気刺激と発生張力の測定装置を開発することが出来、以下の実験はこの装置を用いて行った。

保健学科での研究

医療技術短期大学部に赴任してからは、多くの講義と臨床生理学実習と医用工学実習を抱えて多くの時間がそちらにさかれたが、当時から保健学科に至るまで、卒業研究を教員とともに指導するという制度が確立していたこともあり、ほぼ毎年学生さんと実験をすることができた。その一つに敗血症の原因であるエンドトキシンの投与モデルを作成し、横隔膜筋の収縮特性の変化を検討した。それによるとエンドトキシン（20 mg/kg）の投与では、4 時間後にもっとも張力一周波数曲線が低下し、6 時間後にはリカバリーする傾向が見られた。この時 TNF- α の mRNA を見てみると、1.5 と 2 時間後に発現が誘導されていて、極めて早期に mRNA の誘導が起きていることが伺われた（Shindoh et al. 1995）。抗酸化作用のあるカバノアナタケ抽出液（Charga, チャーガ）を投与すると、エンドトキシンの低下した横隔膜筋収縮に対する影響を検討し、防御効果があることを発見した。

医療短大部に移動した時期に、滝嶋教授から吸入療法研究会の事務局と国際エアロゾル学会（ISAM）への参加のお誘いがあり、国際エアロゾル学会（International Society for Aerosols in Medicine, ISAM）を仙台市において（会長、滝嶋任教授）開催する（1997 年 9 月 23 日-26 日）にあたって、事務局長としてプログラム作成、海外とのやり取りなどを行い、成功裏に終了した。その吸入療法において、呼吸器疾患の気管支喘息の治療において臨床で使用されている、ステロイド（ICS）・長時間性交感神経刺激薬（LABA）の配合剤吸入や長時間性抗コリン製剤（LAMA）吸入における横隔膜筋収縮特性に与える影響を検討することも大きなテーマとなった。ICS よりも LABA の吸入により収縮力増強効果があることを発見し（Shindoh et al. 2012）、また LAMA 吸入剤も 4 時間後のやや遅れて収縮力を増強させることを見いだした。

エンドトキシン投与後の横隔膜筋収縮低下についてはこれまでも検討してきていたが、その受容体である TLR4 のアダプター分子である MyD88 の関与について、対照のワイルドタイプ（WT）と MyD88 ノックアウトマウス（MyD88KO）を用いて比較検討した。MyD88KO では防御していることを発見した。更にこの収縮特性の変化と共に、筋線維の NADPH 染色を行い NO 産生の状況を検討し、また気管支肺胞洗浄液（BALF）内の細胞分画や、ELISA を用いてサイトカインの産生状況を測定して、横隔膜筋と肺との連関について検討した。また MyD88 は他のサイトカインの受容体にも見られるアダプター分子であるので、次に IL-33 について検討した。IL-33 は気道上皮の障害が起こったりすると警告を発するサイトカインという事が知られているが、WT と MyD88KO のマウスを使って IL-33 の横隔膜筋収縮力への効果を検討した。IL-33 を投与すると筋収縮力は継時的に低下したが、MyD88KO ではその低下が防御されていて、WT で見られる NO 産生の亢進も抑制されていた。この実験が最後となり、ここで実験を終了することは名残惜しいが気がしたが、むしろノックアウトマウスにまで横隔膜筋実験を上げる事が出来てその喜びは大きかった。

おわりに

検査技術科学専攻における臨床生理学の講義と実習に多くの時間を割かれながらも、ささやかながら世界的にも数少ない呼吸筋不全としての横隔膜筋の研究をさせていただき感謝に堪えません。また助教授 4 年間、

それに続く教授 22 年間という長年にわたり在籍させていただいた東北大学に心から感謝申し上げます。これからの東北大学と、医学系研究科の益々のご発展を心から祈念しております。

謝 辞

恩師の滝嶋 任教授（第一内科）、Gerald Supinski 教授（Case Western Reserve University）は横隔膜筋研究の基礎をご教授していただきました。高野 頌教授（同志社大）には ISAM で一緒にさせていただき、また吸入粒子径の測定法などをご教授いただきました。卒業研究と一緒にやってくれた検査技術科学専攻 4 年生の皆様、及び修士課程や博士課程の学生さんには快く研究を支えていただき、心から感謝申し上げます。

参 考 文 献

- Takishima, T., Shindoh, C., Kikuchi, Y., et al. (1990) Aging effect on oxygen consumption of respiratory muscles in humans. *J. Appl. Physiol.*, **69**, 14-20.
- Shindoh, C., Hida, W., Kikuchi, Y., et al. (1994) Oxygen consumption of respiratory muscles in patients with COPD. *Chest*, **105**, 790-790.
- Shindoh, C., Dimarco, A., Thomas, A., et al. (1990) Effect of N-acetylcysteine on diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.*, **68**, 2107-2113.
- Shindoh, C., Dimarco, A., Lust, W., et al. (1991) Effect of acute fasting on diaphragm strength and endurance. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **144**, 488-493.
- Shindoh, C., Hida, W., Ohkawara, Y., et al. (1995) TNF- α mRNA expression in diaphragm muscle after endotoxin administration. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.*, **152**, 1690-1696.
- Shindoh, C., Shishido, R., Narumi, N., et al. (2012) Inhalation of Budesonide/Formoterol increases diaphragm muscle contractility. *Allergol. Int.*, **61**, 439-449.